Aus der Universitäts-Hautklinik zu Marburg-Lahn
Direktor: Prof. Dr. A. Ruete.

Experimentelle Untersuchungen am Menschen über den Einfluß reduzierender Stoffe auf die Serumglobuline

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

HILDEGARD UEBEMANN
aus Hohenlimburg (Westf.)

MARBURG-LAHN 1939
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 10. 3. 1939.

Referent: Prof. Dr. A. Ruete.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In der vorliegenden Arbeit wurde der an sich schon bekannte globulinsenkende Einfluß der Ascorbinsäure auf einzelne Globulinfraktionen mit Hilfe des Nephelometers studiert und mit einem zu erwartenden ähnlichen Effekt von Natriumthiosulfat und UV.-Bestrahlung verglichen. Danach wurde versucht, das Phänomen der Globulinsenkung mit der antianaphylaktischen Wirkungsweise der Reduktionsmittel in Einklang zu bringen.

Bei der Untersuchung der Frage, wie der blutstillende Einfluß des Vitamin C zu erklären sei, fanden Böger und Schröder (1934) eine Veränderung der Bluteiweißkörper in dem Sinne, daß nach Gaben von täglich 100 mg Vitamin C am dritten Tag ein erheblicher Anstieg des Albumins bei geringer Senkung des Globulins und Fibrinogens im Blutplasma eingetreten war. Schneider und Widmann (1935) sahen ebenfalls nach mittleren Dosen von Cebion über mehrere Tage einen Anstieg des Albumins bei verhältnismäßig geringem Abfall der Globuline, während Armentano und Mitarbeiter (1935) ein völlig unregelmäßiges Verhalten der Plasmaeiweißkörper nach Ascorbinsäure feststellten.

Ausgehend von dem Gedanken, „daß die hyperergische Reaktionslage ihren histologischen Ausdruck in der fibrinösen Entzündung findet (Roessle), und daß einer hyperergischen Entzündung eine Vermehrung der leicht fällbaren Eiweißstoffe im Blute vorausgeht", stellte Hochwald (1936) erstmalig Untersuchungen an über den Einfluß des Vitamin C auf die Bluteiweißkörper des Allergikers bei gleichzeitiger Berücksichtigung der antiallergischen Wirksamkeit dieses Vitamins. Er fand eine deutliche Senkung des Globulinanteils des menschlichen Blutplasmas in einer zeitlichen Uebereinstimmung mit der am sensibilisierten Meerschweinchen untersuchten shockhemmenden Wirkung. Da sich ein antiallergischer Effekt im Tierexperiment wie bei der Ascorbinsäure auch bei Glutathion, Cystein und Natriumthiosulfat feststellen

ließ, wurde dieser als eine Funktion des Redoxpotentials aufgefaßt. Albus und Feldermann (1938) beschrieben einen deutlichen antiallergischen Einfluß des ultravioletten Lichtes, den sie auf in der Haut freiwerdende Thiolverbindungen zurückführten, die über Blut und Lymphe an das allergisierte Gewebe gelangen.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die antiallergische Wirkung der Höhensonnenbestrahlung ebenfalls mit einer Senkung der Globuline im Blut einhergeht, oder ob diese globulinsenkende Eigenschaft nur eine spezifische Nebenwirkung des Vitamin C ist.

Der antiallergische Effekt des UV.-Lichtes wird von Albus und Mörbel (1938) auf Thiole zurückgeführt, die nach den Arbeiten von Wels und Mitarbeitern (1937) sowohl in vitro als auch in vivo unter UV.-Bestrahlung in der Haut entstehen. Da die Wirkung der Höhensonne auf die Haut komplexer Natur ist — es entstehen nämlich außer den Thiolen noch histaminähnliche Substanzen in der Haut — durften wir uns nicht allein mit der Prüfung der Wirkung des UV.-Lichtes auf die Globuline begnügen, sondern es mußte versucht werden, die Wirkung der Höhensonne zu analysieren, indem bekannte Thiolkörper in die Versuche einbezogen wurden. Wir verwandten hierzu Natriumthiosulfat, das uns in Form das S-Hydril von der Firma Lawes freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Allerdings waren wir uns dabei bewußt, daß Natriumthiosulfat nur bedingt als körpereigener Stoff angesehen werden darf. Eine eventuelle Wirkungslosigkeit des Thiosulfats auf die Globuline könnte daher durch diese Tatsache der Körperfremdheit erklärt werden. Es war deshalb geplant, entsprechende Versuche mit dem körpereigenen HS-Glutathion anzustellen. Leider mußten wir aus materiellen und technischen Gründen von dieser an sich sehr wesentlichen Prüfung Abstand nehmen. Die Untersuchung über die Glutathionwirkung soll aber noch durchgeführt werden, sobald es die äußeren Umstände erlauben.

Es wurde also untersucht: 1. Ascorbinsäure als Modellversuch, 2. Natriumthiosulfat und 3. Höhensonnenbestrah-

lung. Unsere Versuchsanordnung trafen wir so, daß wir zeitlich nur die antiallergische Phase berücksichtigten, die also nicht mit der maximal globulinsenkenden Wirkung dieser Reduktionsstoffe übereinzustimmen brauchte. Diese Phase liegt für Vitamin C und Natriumthiosulfat nach Hochwald 2 bis $2^1/_2$ Stunden nach der Injektion, für die Wirkung des UV.-Lichtes nach Albus und Feldermann 24 Stunden nach der Bestrahlung.

Im einzelnen gingen wir so vor, daß wir den nüchternen Versuchspersonen morgens um 7,45 Uhr nach möglichst kurzer Stauung Venenblut entnahmen und unmittelbar anschließend 500 mg Ascorbinsäure (Cantan, Cebion, Redoxon) bzw. 10 ccm einer 10%igen kristallwasserfreien Natriumthiosulfatlösung in Form des S-Hydril i. v. injizierten. Direkt anschließend wurde das entnommene Blut nach der unten beschriebenen Methode untersucht. Nach 2 Stunden erneute Blutentnahme bei den vorbehandelten Patienten. Es wurden 20 Versuchspersonen mit Ascorbinsäure und 11 VPn. mit S-Hydril behandelt. Weitere 10 Personen wurden zur Kontrolle herangezogen, d. h. ihr Blut wurde zur gleichen Zeit und im gleichen zeitlichen Abstand entnommen und ohne Vorbehandlung verarbeitet. Die Höhensonnenwirkung wurde in der Weise studiert, daß wir an zwei aufeinanderfolgenden Tagen morgens um 8 Uhr bei 10 VPn. Venenblut entnahmen, im Anschluß an die zweite Entnahme in einer Position (Bauchseite) mit der Höhensonne bestrahlten und nach weiteren 24 Stunden, also am dritten Tag, um 8 Uhr nochmals Nüchternblut untersuchten. Auf diese Weise ersparten wir uns eine besondere Kontrollserie und hatten dieselben Personen als Vergleich zur Verfügung, was uns bei den Ascorbinsäure- und Thiosulfatfällen nicht möglich war. Die UV.-Dosis wählten wir in Uebereinstimmung mit Albus und Feldermann je nach der zu erwartenden Hautempfindlichkeit der VPn. und bestrahlten je nachdem 3—4 Minuten in 1 m Abstand mit dem großen Modell Original-Hanau, in jedem Falle so, daß ein deutliches Erythem feststellbar war.

Ausgehend von der Tatsache nun, daß Albus (1939)

beim Allergiker (auch beim latenten Allergiker) eine Erhöhung des Gesamtglobulins, zumindest aber eine Betonung der bei 46%iger Ammonsulfatsättigung fällbaren Globulinfraktion fand, bezogen wir in jede Versuchsserie (Ascorbinsäure, Thiosulfat und Höhensonne) 50% Allergiker ein. Es war nämlich nach der allgemein gültigen pharmakologischen Vorstellung durchaus denkbar, daß sich bei einer normalen Globulinverteilung durch irgendwelche globulinsenkende Maßnahmen eine Aenderung nicht erzielen läßt, wohl aber ein pathologisch erhöhter Globulinanteil beeinflußbar ist.

Um einen genaueren Einblick zu bekommen wie sich eine globulinsenkende Wirkung, wie sie von der Ascorbinsäure bekannt ist, in einzelnen Globulinfraktionen auswirkt, bestimmten wir in unseren Versuchen nicht nur das Gesamtglobulin, sondern wir versuchten, durch verschiedene Ammonsulfatsättigungsgrade das Gesamtglobulin in einzelne Stufen aufzuteilen, und dadurch eine Art „Globulinkurve" zu erhalten, da eine solche uns bessere Vergleichsmöglichkeiten bei etwaigen Aenderungen bieten mußte. Es war dabei keineswegs unsere Absicht, hierdurch die Globuline in bekannte Fraktionen wie Euglobulin, Pseudoglobulin usw. zu unterteilen, zumal die so bezeichneten Fraktionen von jedem Autor auf einem anderen Wege isoliert werden und somit eine einheitliche Nomenklatur zur Zeit noch gar nicht gerechtfertigt erscheint. Außerdem lassen sich weder durch Ammonsulfatsättigung noch durch Dialyse die aus dem Serum gewonnenen Globuline in Eu- und Pseudoglobuline u. dergl. genau trennen (Sörrensen). Wir mußten aber an der Fällung mit Ammonsulfat festhalten, da Reihenuntersuchungen mittels Trübungsmessung sich am ehesten bei Ammonsulfatfällung durchführen ließen.

Von der Schilderung von Einzelheiten der von uns gewählten Bestimmung des Gesamtserumglobulins nach Plötner (1936) dürfen wir hier absehen, da dieser Weg bereits in einer aus unserer Klinik hervorgegangenen Arbeit von König (1938) eingehend dargelegt wurde. Es sei vielmehr die von Albus modifizierte Plötner'sche Methode zur Be-

stimmung einzelner Globulinfraktionen genauer berücksichtigt. Die Schwierigkeiten der abgewandelten Methode lagen darin, daß in einer Serumverdünnung 1:1000 gearbeitet werden mußte, weil bei höheren Serumkonzentrationen durch das fällende Ammonsulfat keine Trübung mehr, sondern bereits eine Flockung auftritt, die nephelometrisch falsche, weil zu niedrige Werte liefert. Andererseits erfordert eine starke Verdünnung des zu fällenden Eiweißkörpers eine Erhöhung der Konzentration des Fällungsmittels. Porges und Spiro, die den Sättigungsgrad des Fällungsmittels einzelner Globulinfraktionen mit 28—36%, 33—42% und 40—46% angaben, weisen nämlich auf die Kollision der oberen und unteren Grenzen hin. „Da die obere Grenze jeder Fraktion meist konstant ist, die untere jedoch bei verdünnten Lösungen höher liegt als in den konzentrierteren, somit in den ersteren die erwähnten Interferenzerscheinungen wegfallen", wird von diesen Autoren zur fraktionierten Fällung von Eiweißkörpern das Arbeiten mit verdünnten Lösungen empfohlen. Albus fand nun, daß in einer Serumverdünnung 1:1000 bei 38%iger Ammonsulfatsättigung ein Globulintrübwert im Zeiß'schen Nephelometer gerade noch meßbar war. Er gab daher diesen Sättigungsgrad als unterste Stufe an und ging von hier aus in drei weiteren Stufen linear aufwärts bis zur 50%igen Sättigung, also bis zu jener Ammonsulfatkonzentration, die nach Plötner das Gesamtglobulin auszufällen vermag. Das 1:1000 verdünnte Serum wurde demnach bei 50, 46, 42 und 38%iger Ammonsulfatsättigung gefällt. Wie schon einmal betont, möchten wir uns nun nicht in besonderen Bezeichnungen für die auf diese Weise erhaltenen Globulinfraktionen festlegen, zumal wir bei unseren Reihenuntersuchungen die Wasserstoffionenkonzentration und andere einschneidende, für eine genaue Definition wichtige Faktoren, nicht berücksichtigen konnten. Immerhin sind wir überzeugt, daß die von uns auf diese Weise erhaltenen Globulinfraktionen bei genauer Beachtung der eingeschlagenen Methodik hinreichend definiert sind, um von jedem Nachprüfer reproduziert werden zu können, falls er ein besonderes Interesse an dieser oder jener Globulinfraktion haben sollte.

Methodik.

Notwendige Reagentien: Physiologische Kochsalzlösung und kaltgesättigte Ammonsulfatlösung.

Um ein rasches Arbeiten zu ermöglichen, wurde in Abänderung der ursprünglichen Plötner'schen Methode das gesättigte Ammonsulfat von vornherein mit Kochsalzlösung verdünnt und in 4 Standflaschen zu 2 l gehalten, an die je eine 50 ccm Zulaufbürette angeschlossen war.* Es enthielten entsprechend den 4 verschiedenen Sättigungsstufen die

1. Flasche: Gesättigte Am.-sulfatlösg.		1111,11 ccm
Kochsalzlösung	ad	2000,00 ccm
für 50%ige Sättigung		
2. Flasche: Gesättigte Am.-sulfatlösg.		1022,22 ccm
Kochsalzlösung	ad	2000,00 ccm
für 46%ige Sättigung		
3. Flasche: Gesättigte Am.-sulfatlösg.		933,33 ccm
Kochsalzlösung	ad	2000,00 ccm
für 42%ige Sättigung		
4. Flasche: Gesättigte Am.-sulfatlösg.		850,00 ccm
Kochsalzlösung	ad	2000,00 ccm
für 38%ige Sättigung.		

Sämtliche Lösungen wurden vor dem Ansetzen zum Entfernen von Verunreinigungen filtriert.** Bei der Untersuchung wurden nun für jede Sättigungsstufe 3 Proben angesetzt, indem wir aus jeder der 4 an die Standflaschen angeschlossenen Büretten in je 3 Zangenmeisterröhrchen 9 ccm der Ammonsulfat-Kochsalzmischung einlaufen ließen und diese insgesamt 12 Röhrchen mit je 1 ccm des mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1:100 verdünnten Serums beschickten. Für die notwendige Reifungszeit von 10 Minuten wurden die Röhrchen in eine von Albus angegebene Temperierwanne verbracht. Darauf maßen wir mit dem Pulfrich-Stufenphotometer von Zeiß bei Vergleichslicht 4 die relativen Globulintrübwerte (D %), deren Mittelwerte in jeder Sättigungsstufe wir durch den prozentualen Serumeiweißgehalt (erhoben mit dem Eintauchrefraktometer von Zeiß) dividierten. Das Gesamtglobulin errechneten wir aus den Trübwerten, die sich bei 50%iger Ammonsulfatsättigung ergaben (vgl. König).

*) Konzentrationsänderungen der so angesetzten und aufbewahrten Lösungen wurden durch festen Verschluß mit Gummistopfen vermieden.

**) Leider bemerkten wir, daß sowohl das analysenreine Ammonsulfat von Merck als auch von Kahlbaum durch Staub, Holzfasern u. dergl. verunreinigt waren.

Ergebnisse und Beurteilung.

Es soll zunächst gezeigt werden, wie sich die durch die eben geschilderte Methode erhaltenen Werte als Kurve darstellen lassen. Wir wählen hierzu als Beispiel die Kurve eines Gesunden (Abb. 1) und die eines Allergikers (Abb. 2) um zugleich die unterschiedlichen Befunde zwischen diesen beiden Typen, die mit den Befunden von A l b u s übereinstimmen, herauszustellen.

Abb. 1

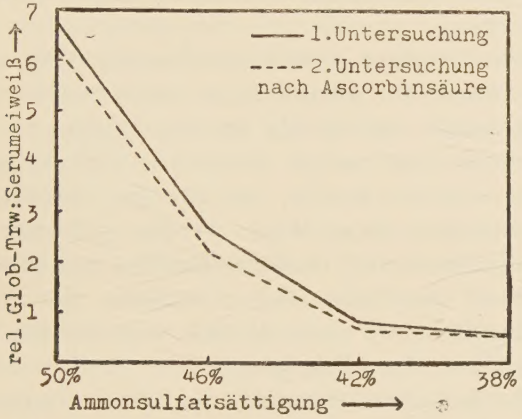
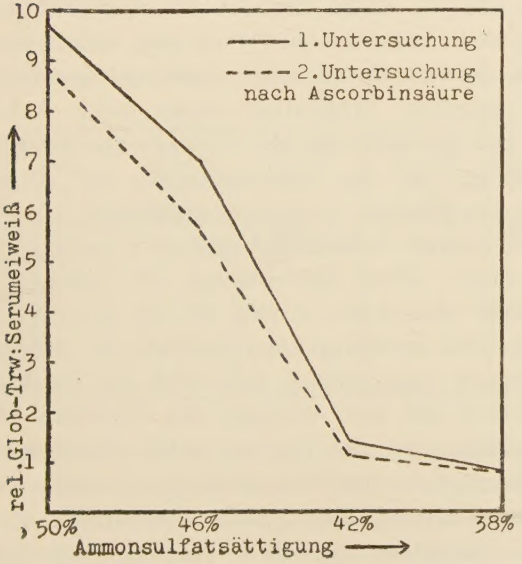


Abb. 2



Auf der Ordinate der Abbildungen ist der Quotient

$$\frac{\text{Relativer Globulintrübwert}}{\%\text{ Serumeiweiß}}$$

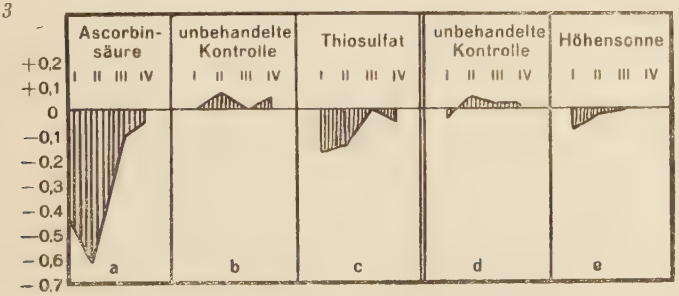
abgetragen, auf der Abszisse die Grade der Ammonsulfatsättigung. Es wurde nun in beiden Fällen der Einfluß der Ascorbinsäure in die Darstellung aufgenommen, und zwar stellt die ausgezogene Linie den Ausgangswert der Globulinverteilung, die gestrichelte Linie den Wert nach der Behandlung dar.

Bei einem Vergleich beider Abbildungen fällt zunächst auf, daß die Kurve des Allergikers an einem bedeutend höheren Ordinatenpunkt beginnt als die des Gesunden. Da die auf der Ordinate abgetragenen Werte bei Halbsättigung mit Ammonsulfat erhoben wurden, bei der das Gesamtglobulin ausfällt, entsprechen diese Werte in den gezeigten Fällen einem Gesamtglobulinanteil des Serumeiweißes von 44,4% beim Allergiker bzw. von 30,5% beim Gesunden. Ferner nimmt die Kurve des Gesunden einen deutlich abgerundeten Verlauf, während die Kurve des Allergikers bei der 46%igen Sättigung eine deutliche Buckelung aufweist. Der höhere Gesamtglobulinwert und die Betonung der bei 46%iger Sättigung ausfallenden Globulininfraktion sind nun jene Unterschiede, die, wie erwähnt, Albus für eines der typischen Kennzeichen des Allergikers anspricht. Schließlich zeigen beide Abbildungen einprägsam den globulinsenkenden Einfluß der Ascorbinsäure, der sich weniger auf das Gesamtglobulin, als vielmehr auf die Fraktion bei 46%iger Ammonsulfatsättigung auswirkt, und der bei den beiden restlichen Fraktionen kaum noch zum Ausdruck kommt. Diese Beobachtung, die sich mit großer Regelmäßigkeit wiederholte, könnte für die Hochwald'sche Theorie über den antiallergischen Einfluß der Ascorbinsäure sprechen, wonach angenommen wird, daß die Shockhemmung durch Vitamin C auf dem Absinken des Globulins als einem wesentlichen Symptom der hyperergischen Reaktionslage beruht. Bedeutsam könnte diese Theorie Hochwalds durch die Tatsache gestützt werden, daß gerade die relative Erhöhung, der für den Allergiker typischen zweiten Globulinfraktion,

durch Ascorbinsäure am stärksten herabgedrückt wird. Es sei noch bemerkt, daß wir in 3 von den 20 mit Ascorbinsäure behandelten Fällen in allen 4 Fraktionen keine Veränderungen sahen, was jedoch wegen der geringen Anzahl nicht gegen die genannte Hochwald'sche Ansicht zu sprechen braucht.

Bevor wir in diesem Gedankengang fortfahren, möchten wir erst zeigen, wie die anderen Reduktionsmittel (Natriumthiosulfat, Höhensonne) die Globulinkurve beeinflussen. Um hierbei einen Vergleich zu erleichtern, bringen wir die Werte nicht mehr als einzelne Kurven vor und nach der Behandlung, sondern wir stellen in einer Kulisse die Größe des Absinkens bzw. Ansteigens dar und setzen die aus Mittelwerten erhaltenen Bilder nebeneinander. In der Abb. 3a—e ist auf der Ordinate die Differenz zwischen den Quotienten (entsprechend Abb. 1 u. 2) der ersten und zweiten Bestimmung abgetragen. Die Abszisse ist wiederum durch die 4 Ammonsulfatsättigungsgrade in der gleichen Reihenfolge unterteilt, wobei I der 50%igen Sättigung entspricht. Abb. 3a zeigt die mit Ascorbinsäure behandelten Fälle, 3c die Thiosulfatfälle. Abb. 3b ist die für beide Gruppen geltende Kontrolle. Abb. 3d und 3e zeigen die Differenzwerte der mit UV.-Licht bestrahlten Personen und die dazu gehörigen Kontrollen.

Abb. 3



Aus Abb. 3a ersehen wir nochmals sehr deutlich — obwohl es sich hier um Mittelwerte handelt — ein allgemeines Absinken der Globulinfraktionen unter Ascorbinsäure, das besonders bei der zweiten Fraktion seinen tiefsten Punkt er-

reicht. Dagegen ist bei den Kontrollen nirgends ein Absinken, sondern eher ein leichtes Ansteigen bemerkbar (s. Abb. 3 b). Im Vergleich zur gleichen Kontrolle ist auch in den mit Thiosulfat behandelten Fällen eine wahrnehmbare Senkung eingetreten, die allerdings einen anderen Charakter als die der Ascorbinsäure hat. Berücksichtigen wir noch, daß es in dem 2 stündigen Intervall zwischen den beiden Blutentnahmen zu einem zwar geringfügigen Ansteigen der Globulinwerte kommt, so dürfte der globulinsenkende Einfluß des Thiosulfats als tatsächlich bestehend anzusehen sein. Wir müssen aber darauf hinweisen, daß zur Gestalt der in Abb. 3 c dargestellten Kulisse im wesentlichen nur 2 Fälle beigetragen haben, bei denen das Absinken des Globulins außer Frage stand, während bei den übrigen Fällen die Senkung sehr geringfügig war und sich in 2 Fällen sogar in einen geringgradigen Anstieg verkehrte. Um einen genauen Einblick in diese an sich interessanten Thiosulfatfälle zu geben, stellen wir die Einzelwerte in einer tabellarischen Uebersicht zusammen (Tab. 1).

Es könnte nun eingewendet werden, daß wir bei der Folgerung der globulinsenkenden Eigenschaft des Thiosulfats die Fehlerbreite und Meßungenauigkeit unserer Methode nicht berücksichtigt haben. Wir glauben diesen Einwand zu entkräften, indem wir auf Tab. 2 verweisen, in der jeweils in den horizontalen Spalten I und II diejenigen Werte eingetragen sind, die wir an zwei hintereinander folgenden Tagen ohne Behandlung erhielten. Gleichzeitig geben wir in Spalte III die nach Höhensonnenbestrahlung leicht veränderten Werte wieder. Wir sehen in Tab. 2, daß die Werte der beiden ersten Spalten fast restlos übereinstimmen. Das hier ersichtliche geringfügige Differieren könnte allenfalls als Streuungsfehler der Methode aufgefaßt werden, wobei eine physiologische Schwankung in der Globulinverteilung noch gar nicht in Rechnung gestellt worden ist.

Während wir also dem Thiosulfat einen gewissen globulinsenkenden Effekt zugestehen mußten, ist dieser wie aus Abb. 3 d und 3 e hervorgeht, bei der Höhensonne zweifelhaft. Es ist nun zu bedenken, daß die Wirkung der Höhensonne, wie

			Serum-Eiweiß %	Globulin %	Relativer Glob. Trw. Serumeiweiß % bei Sättigung mit $(NH_4)_2SO_4$ zu: 50%	46%	42%	38%
Tab. 1.	G. M.	I.	7,32	36,8	8,16	4,59	1,60	0,91
		II.	6,96	36,8	8,12	4,37	1,71	0,86
Gesunde:	E. M.	I.	7,41	33,1	7,35	3,72	1,36	0,57
		II.	7,09	32,4	6,98	3,64	1,37	0,58
	M. H.	I.	7,72	35,9	7,97	4,67	2,45	1,15
		II.	7,43	36,4	8,08	4,55	2,41	1,16
	H. U.	I.	7,34	35,9	7,97	3,68	0,98	0,55
		II.	7,43	35,5	7,87	3,69	1,04	0,53
	K. K.	I.	7,62	44,3	9,84	4,92	1,52	0,80
		II.	7,43	42,5	9,42	4,50	1,44	0,71
	L. Sch.	I.	7,81	36,6	8,14	4,69	2,30	1,14
		II.	7,72	36,4	8,07	4,70	—	1,00
Allergiker:	E. F.	I.	7,62	53,8	11,93	7,22	1,83	0,60
		II.	7,56	53,9	11,96	7,34	1,79	0,62
	L. H.	I.	7,43	41,9	9,29	4,98	1,50	0,96
		II.	7,32	43,1	9,56	4,88	1,52	0,79
	W. Sch.	I.	7,85	45,7	10,12	6,50	2,05	0,73
		II.	7,77	45,2	10,03	6,44	2,06	0,73
	P. W.	I.	7,05	48,6	10,78	5,82	1,90	0,67
		II.	7,24	46,4	10,36	5,71	2,02	0,68
	W. S.	I.	7,47	39,8	8,84	5,36	1,15	0,55
		II.	6,96	35,6	7,91	4,63	0,91	0,40
Tab. 2.	K. E.	I.	7,24	33,9	7,53	4,45	1,59	0,62
		II.	7,24	33,9	7,53	4,51	1,57	0,62
		III.	7,24	33,9	7,54	4,51	1,63	0,65
Gesunde:	E. I.	I.	6,86	37,4	8,32	4,53	1,05	0,60
		II.	6,80	37,8	8,38	4,62	1,06	0,61
		III.	6,86	37,4	8,32	4,53	1,05	0,60
	H. M.	I.	7,54	36,9	8,19	3,90	1,05	0,57
		II.	7,58	36,9	8,18	3,99	1,03	0,55
		III.	7,60	36,7	8,14	4,06	1,01	0,58
	L. Ch.	I.	6,99	45,1	10,02	5,44	1,12	0,52
		II.	6,99	45,1	10,02	5,47	1,12	0,52
		III.	6,99	44,4	9,87	5,64	1,09	0,53
	H. U.	I.	7,30	35,4	7,84	3,67	1,01	0,55
		II.	6,75	35,2	7,79	3,74	1,01	0,56
		III.	7,09	34,3	7,62	3,59	0,99	0,52
Allergiker:	H. W.	I.	7,05	35,2	7,80	4,40	1,83	0,84
		II.	7,07	35,0	7,78	4,58	2,02	1,03
		III.	7,05	35,0	7,78	4,40	1,86	0,85
	E. H.	I.	7,66	44,4	9,86	5,74	1,25	0,48
		II.	7,70	44,5	9,87	5,72	1,22	0,49
		III.	7,37	42,8	9,50	5,34	1,07	0,45
	J. G.	I.	7,43	47,9	10,63	6,87	2,19	0,78
		II.	7,39	47,5	10,53	6,86	2,20	0,79
		III.	7,28	47,3	10,50	6,76	2,28	0,78
	W. B.	I.	7,22	39,9	8,87	5,54	1,55	0,64
		II.	7,15	39,7	8,82	5,56	1,54	0,57
		III.	7,22	40,1	8,90	5,40	1,33	0,55
	J.	I.	7,26	51,5	11,43	7,44	1,80	0,79
		II.	7,26	51,5	11,43	7,48	1,82	0,80
		III.	7,25	51,4	11,41	7,45	1,83	0,80

wir eingangs erwähnten, sich in 2 grundverschiedenen Richtungen bewegt. Es entstehen nämlich unter UV.-Licht einmal die antiallergisch wirkenden Thiole und zum anderen bildet sich der eine entzündliche Reaktion auslösende Stoff, das Histamin (Järnecke 1938). Da nun das vermehrte Globulin als Symptom einer entzündlichen Reaktion aufzufassen ist (Hochwald), wäre es sehr gut denkbar, daß eine durch Histamin ausgelöste Vermehrung des Globulins durch globulinsenkende Thiole kompensiert würde, sodaß die Höhensonnenwirkung auf die von uns untersuchten Globulinfraktionen unkenntlich gemacht wird. Dem scheint aber zu widersprechen, daß Histamin die Schwelle für allergische Reize herabsetzt (Mörbel), während Albus und Feldermann wiederum nachwiesen, daß selbst die erythem- (histamin-) bildende Höhensonnenbestrahlung einen antiallergischen Einfluß ausübt. Allerdings benutzten diese Autoren als Test eine experimentell allergische Reaktion (Cutanprobe) und nicht eine spontane Aeußerung der Allergie. Wir sehen also, daß hier noch viele Zusammenhänge ungeklärt sind. Wenn man versuchen wollte einen Einblick in sie zu gewinnen, so müßte man zunächst den Einfluß des Histamins auf die Globuline prüfen, eine Untersuchung, die beim Menschen als Testobjekt auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen dürfte. Ferner müßte man die Wirkung der Höhensonne zunächst in verschiedenen zeitlichen Abständen nach der Bestrahlung untersuchen und weiter analysieren, indem man die Globuline nach Vorbehandlung mit Glutathion untersucht. Diese Versuche scheiterten vorerst leider aus den angegebenen Gründen.

Eine andere Frage ist die große Wirkungsdifferenz der Ascorbinsäure und des Thiosulfats auf die Globuline. Zunächst könnte man geneigt sein, diesen Unterschied auf das weniger negative Potential des Thiosulfats zurückzuführen. Maßgebend scheint uns jedoch nicht die Stärke des negativen Potentials in vitro zu sein, sondern vielmehr der Umstand, in wieweit der menschliche Organismus in der Lage ist, die durch das Thiosulfat angebotenen Thiolgruppen wirksam in seine Redoxsysteme einzubauen. Die Ascorbinsäure scheint

die enzymatische Synthese der benötigten Thiole in besonders zweckmäßiger Weise zu unterstützen (abgesehen bei gewissen krankhaften Zuständen), wogegen die sinnvolle Verwertung der durch das körperfremde Thiosulfat einverleibten SH-Gruppen eine Mehrleistung erfordert, zu der nicht jeder tierische Organismus imstande ist. Wir erinnern an die 2 von 11 Fällen, die auf Thiosulfat mit einer Globulinsenkung antworteten. Auch hier dürften entsprechende Untersuchungen mit Glutathion einen bedeutenden Aufschluß bringen.

Wenn wir nun zum Schluß die zu Anfang aufgeworfene Frage, ob die globulinsenkende Eigenschaft der Ascorbinsäure allen reduzierenden Stoffen zu eigen ist, oder ob sie nur als typische Nebenwirkung des Vitamin C angesehen werden darf unter dem Eindruck der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse betrachten, so kann wohl gesagt werden, daß dieser Effekt sowohl der Ascorbinsäure als auch anderen Reduktionsmitteln zukommt. Nochmals möchten wir darauf hinweisen, daß eine endgültige Entscheidung dieser Frage erst möglich ist, wenn körpereigene Sulfhydrilkörper in ihrer Wirkung auf die Globuline untersucht werden. Aus dem gleichen Grunde kann weiterhin die Frage noch nicht beantwortet werden, ob die antiallergische Wirkung der Ascorbinsäure auf einer Senkung der Globuline beruht, da die noch ausstehenden Versuche auf einer völlig anderen Versuchsanordnung aufgebaut werden müßten. Es sei jedoch hier schon erwähnt, daß an unserer Klinik bereits Untersuchungen in dieser Richtung eingeleitet sind (Uebemann: Einfluß des Glutathions auf die Serumglobuline; Zopfs: Globulinfraktionen vor, während und nach dem anaphylaktischen Shock; Stietzel: Shockhemmende Wirkung von globulinsenkenden nichtreduzierenden Stoffen).

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode beschrieben, die mit Hilfe der Trübungsmessung mehrere Serumglobulinfraktionen für eine vergleichende Auswertung erfassen läßt. Anhand der damit erhaltenen Kurven bzw. Kulissen wird der globulinsenkende

Einfluß der Ascorbinsäure bestätigt und näher charakterisiert und mit dem des Natriumthiosulfats und der Höhensonnenbestrahlung verglichen. Es wird festgestellt, daß der Effekt des Thiosulfats geringer und etwas anders geartet ist, wogegen der Höhensonneneinfluß zweifelhaft zu sein scheint. Der Wirkungsunterschied zwischen Ascorbinsäure und Thiosulfat wird mit der Körperfremdheit des Thiosulfats zu erklären versucht. Das Nichtansprechen der Globuline nach Höhensonnenbestrahlung wird auf einen Antagonismus von Histamin und Thiolkörpern zurückgeführt, die unter UV.-Licht entstehen. Es werden weiter Wege gezeigt, die es ermöglichen, Zusammenhänge zwischen Serumglobulin und Anaphylaxiebereitschaft zu klären.

Es ist mir eine angenehme Pflicht auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Ruete für die Ueberlassung der Arbeit, sowie Herrn Dr. Albus für wertvolle Hinweise, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Schrifttum.

Albus und Feldermann: Klin. Wschr. I, 702 (1938).
Albus und Mörbel: Klin. Wschr. Nr. 46, 1619 (1938).
Albus: (1939) unveröffentlicht.
Armentano, Bentsàth, Hàmovi und Koranyi: Z. exp. Med. **96**, 321 (1935).
Böger und Schröder: Klin. Wschr. I, 842 (1934).
Hochwald: Klin. Wschr. I, 894 (1936).
Järnecke: Arch. Dermat. u. Syph. **177**, 151 (1938).
König: Diss. Marburg 1938.
Plötner: Biochem. Z. **286**, 128 (1936).
Porges und Spiro: zit. nach Spiegel-Adolf.
Schneider und Widmann: Klin. Wschr. II, 1454 (1935).
Sörrensen: zit. nach Spiegel Adolf.
Spiegel-Adolf: Die Globuline. Verlag Theodor Steinkopf, Dresden und Leipzig 1930.
Wels und Jokisch: Strahlenther. **58**, I (1937).

Lebenslauf.

Am 25. Juni 1908 wurde ich, Hildegard Uebemann, als Tochter des Fabrikbesitzers Karl Uebemann und seiner Ehefrau Johanna, geb. Schulze-Oben, in Hohenlimburg (Westf.) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und der Höheren Mädchenschule meiner Heimatstadt trat ich 1924 in das Städt. Lyzeum in Altena (Westf.) ein, das ich Ostern 1925 mit dem Zeugnis für die Obersekunda verließ. Ich besuchte dann ein halbes Jahr die Heimfrauenschule der Mathilde-Zimmer-Stiftung in Weimar und trat Ostern 1926 in das Städt. Oberlyzeum in Hagen (Westf.) ein, wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand.

Das Studium der Medizin begann ich im S. S. 1930 an der Universität Freiburg i. Br. und setzte es im S. S. 1931 in Marburg fort. Hier bestand ich im Sommer 1932 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem Studiensemester in München kehrte ich im S. S. 1933 nach Marburg zurück und bestand hier am 31. Januar 1936 das Medizinische Staatsexamen. Während des praktischen Jahres war ich zuerst am Pathologischen Institut der Universität Marburg (4 Monate), sodann an der Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses in Hamm (6 Monate) und an der Frauenklinik der Städt. Krankenanstalten in Dortmund. Nach der Bestallung als Aerztin im März 1937 blieb ich zunächst als Volontärassistentin an der Städt. Frauenklinik in Dortmund. Vom 1. August 1937 bis 1. August 1938 war ich dann als außerplanmäßige Assistentin an der Hautklinik der Städt. Krankenanstalten in Dortmund tätig. Z. Zt. bin ich als Volontärassistentin an der Hautklinik in Marburg.

Meine akademischen Lehren waren

in Freiburg: Böker, Mie, v. Möllendorff, Oltmanns, Spemann, Staudinger;

in München: Borst, Bürkle-de la Camp, Felix, v. Müller, Polano, v. Seemen;

in Marburg: Alverdes, Baur †, Boeminghaus, Brock, Claussen, Dittler, Eimer, Enke, Flößner, Freudenberg, Göppert, Grüter, Hildebrand, Jakobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Mauz, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Rix, Ruete, Schwenkenbecher, Schrader, Strecker, Uffenorde, Versé.